

Aus dem Zentrallaboratorium und der Medizinaluntersuchungsstelle
des Stadtkrankenhauses Offenbach/Main
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. M. Kienholz

**Zur Vererbbarkeit der
Erythrocyten-Phosphoglucomutase -
Eine Untersuchung an 49 Großfamilien**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Bodo Luding
aus Offenbach/Main

Gießen 1970



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Zentrallaboratorium und der Medizinaluntersuchungsstelle
des Stadtkrankenhauses Offenbach/Main
Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. M. Kienholz

**Zur Vererbbarkeit der
Erythrocyten-Phosphoglucomutase -
Eine Untersuchung an 49 Großfamilien**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
Bodo Luding
aus Offenbach/Main

Gießen 1970



Dekan: Prof. Dr. H.G. Lasch

Referent: Priv.Doiz.Dr.M.Kienholz

Korreferent: Prof.Dr. Fuhrmann

Inhalts-Verzeichnis:

	Seite
1. Die Brauchbarkeit der Erythrocyten- und Serumeigenschaften für den Vaterschaftsnachweis.	1
2. Literaturübersicht:	3
2.1. Die Phosphoglucomutase, ein genetisch determinierter Erythrocytenfaktor.	3
2.2. Seltene Formen der Erythrocyten-Phosphoglucomutase und ihre Bedeutung für die forensische Medizin.	3
2.3. Die Beweiskraft der Erythrocyten-Phosphoglucomutase in Paternitätsprozessen.	4
2.4. Fragestellung der vorliegenden Arbeit.	7
3. Materialien:	7
3.1. Cubitalvenenpunktion bei Kahlgrundfamilien und Nabelvenenblut ihrer Neugeborenen.	7
3.2. Die Blutaufbewahrung.	8
3.3. Die Herstellung des Haemolysates.	8
3.4. Die Herstellung des 12% Stärke-Gels.	9
3.5. Die Herstellung des Brückenpuffers.	9
3.6. Die Zusammensetzung der Entwicklersubstanzen der Isoenzymunkte auf der Stärke-Gel-Platte.	9

4.	Die Versuchstechnik	10
4.1.	Die Herstellung der Stärke-Gel-Platte und ihre elektrischen Anschlüsse.	10
4.2.	Das Beimpfen der Stärke-Gel-Platte mit Haemolysat.	10
4.3.	Die Elektrophorese.	11
4.4.	Chemischer Reaktionsablauf der Entwickler-substanzen.	12
4.5.	Die Auswertung der Isoenzymzonen auf der Stärke-Gel-Platte.	12
5.	Die Versuchsergebnisse	16
5.1.	Der Erbgang der Erythrocyten-Phosphoglucomutase bei den Großfamilien, dargestellt mit Familienstammbäumen.	16
5.2.	Die Vererbung der Erythrocyten-Phosphoglucomutase von Eltern auf Kinder und Kindes-Kinder.	16
5.3.	Die Verteilung der Phosphoglucomutase-Phänotypen bei 138 nicht verwandten Blutspendern, Berechnung der Genfrequenzen und Erwartungswerte.	18
5.4.	Die Phosphoglucomutase-Verteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht.	22
6.	Diskussion	22
7.	Zusammenfassung.	27
8.	Tabellensammlung	28
9.	Literaturverzeichnis	46

1. Die Brauchbarkeit der Erythrocyten- und Serumeigenschaften für den Vaterschaftsnachweis.

Nachdem der Bundestag das Gesetz über die rechtliche Stellung der nicht ehelichen Kinder verabschiedet hat, ist das Problem des Vaterschaftsnachweises erneut zu einem aktuellen Thema in der forensischen Medizin geworden.

Es wird die Aufgabe der Gerichte und Gutachter sein, folgende Fragen zu beantworten:

Ist der als Vater benannte Mann wirklich der Vater, oder, falls diese Frage nicht eindeutig zu beantworten ist, mit welcher Wahrscheinlichkeit ist er als solcher in Betracht zu ziehen?

Gemäß den Vorschriften des Bundesgesundheitsamtes werden folgende Erbsysteme bzw. Erbeigenschaften zur serologischen Begutachtung herangezogen (37):

- | | | | |
|-----------------|-----------|-----------------|----------------|
| 1. A_1A_aBO : | 4. (P) | 7. Hp | 10. Inv(1) |
| 2. MNS s : | 5. K (k) | 8. Gm(a), Gm(x) | 11. SEP(a c P) |
| 3. CC^WDEce : | 6. Fy (a) | 9. Gc | |

Die in Klammern stehenden Merkmale hatten zur Zeit der Abfassung dieser Richtlinien aus technischen oder statistischen Gründen erst den Wert eines wichtigen gegen die Vaterschaft sprechenden Hinweises.

Mit diesen offiziell anerkannten Systemen beträgt die Ausschlußwahrscheinlichkeit gegenüber Nichtvätern rund 83% (6,9, 22, 38, 42).

Durch die Bestimmung weiterer Enzyme der Erythrocyten wie der AK und der ADA könnte eine noch größere Sicherheit in der Aussage erreicht werden, obwohl sie nach der Veröffentlichung im Bundesgesundheitsblatt noch nicht anerkannt sind (5, 17, 27, 42).

Bei den serologischen Vaterschaftsuntersuchungen müssen besonders folgende Fehlerquellen bei biostatistischen Wahrscheinlichkeitsaussagen berücksichtigt werden (42):

1. Wenn fremdartige Personen als Vater in Betracht zu ziehen sind, stimmen die Wahrscheinlichkeitsaussagen auf Grund in Deutschland gewonnener Daten nicht mehr, denn bei fremden Rassen liegen oft völlig andere Merkmalsverteilungen (Genfrequenzen) als bei der weißen Bevölkerung vor.
2. Wenn untereinander nahe verwandte Männer (Brüder oder Vettern) der Kindesmutter in der Empfängniszeit beige- wohnt haben, werden die Wahrscheinlichkeitsaussagen wertlos.

2. Literaturübersicht.

2.1. Die Phosphoglucomutase, ein genetisch determinierter Erythrocytenfaktor.

Erbliche Varianten der Phosphoglucomutase (PGM) wurden 1964 von Spencer et al. in menschlichem Gewebe und Erythrocyten nachgewiesen (1,5, 17, 41). Mittels der Stärke-Gelelektrophorese konnte die Phosphoglucomutase in verschiedene Enzymreaktionszentren (Isoenzymunkte) aufgespalten werden (41), deren Verteilung die homozygoten Phänotypen PGM₁ und PGM₂ und den heterozygoten Phänotyp PGM₂-1 differenzieren läßt. Diese drei Phänotypen werden von den beiden autosomalen Allelen PGM₁¹ und PGM₁² genetisch determiniert, die dem Genlocus PGM₁ entsprechen (5, 18, 19, 33, 42).

Die Typen der Erythrocyten-Phosphoglucomutase werden unabhängig vom Geschlecht, vom Alter und von allen übrigen erblichen Blut-, Serum- und Enzymmerkmalen vererbt (2,5,16,17).

Die Phosphoglucomutase ist im Gegensatz zu einigen anderen Blutgruppenmerkmalen bereits während des fetalen Lebens voll ausgebildet und nachweisbar. Krankheiten (wie Alterskachexie, Anaemie, Carcinomatose) können die Phosphoglucomutase nur geringfügig beeinflussen, ebenso Bluttransfusionen (30). Aus Sicherheitsgründen wird aber in solchen Fällen eine Wiederholung der PGM-Bestimmung nach 6 Monaten gefordert (17,32,35).

2.2. Seltene Formen der Erythrocyten-Phosphoglucomutase und ihre Bedeutung für die forensische Medizin.

Weitere sechs seltene Allele des Genortes PGM₁ wurden beschrieben (13, 20, 34). Ein Genlocus PGM₂ kann durch die Lage der Isoenzymunkte auf dem Elektropherogramm deutlich von dem Genort PGM₁ abgegrenzt werden.

Da am PGM₂locus fast ausschließlich das Gen PGM₂¹ vorkommt, hat dieses System in der forensischen Begutachtung keine Bedeutung (19, 20, 33).

2.3. Die Beweiskraft der Phosphoglucomutase in Paternitätsprozessen.

Die Phosphoglucomutase wird nach den Mendelschen Erbsetzen vererbt (32). Somit könnte ein "Nichtvater" durch den Vergleich seines PGM-Phänotypes mit dem des Kindes und der Mutter ausgeschlossen werden.

Tabelle 1 zeigt die Mutter-Kind Phänotypenkonstellation und den möglichen Vater, sowie den auszuschließenden Vater:

PGM-Typ der Mutter	Kind	möglicher Vater	auszuschließender Vater
1-1	2-1	2-2, 2-1	1-1
2-2	2-1	1-1, 2-1	2-2
2-1 od. 2-2	2-2	2-2, 2-1	1-1
1-1 od. 2-1	1-1	1-1, 2-1	2-2

Tabelle 1

Sollte der angebliche Vater aufgrund dieses einfachen Phänotypenausschlusses nicht als "Nichtvater" erkannt werden können, so besteht die Möglichkeit eines Vaterschaftsausschlusses aufgrund der Untersuchungen von Essen-Möller und Gürtler, die den "blood group statistical paternity index" einführten. Dieser Index gibt die statistische Möglichkeit an, mit der ein Kind ein Gen von dem fälschlich angegebenen Vater geerbt haben kann, verglichen mit der Möglichkeit, daß es das Gen aus dem "Gen-pool" der Bevölkerung beziehungsweise von einem unbekannten Vater erbte (32).

Die Erythrocyten-Phosphoglucomutase allein hat eine Ausschlußquote der Nichtväter von ca. 14% (17, 32). Als Vorbedingung dazu, muß

1. die technische Durchführung der Stärkegelelektrophorese einwandfrei beherrscht werden,
2. die Beweiskraft in Paternitätsprozessen abhängig von der Konstanz des Merkmals und dem Nachweis des Erbgangs sein.

Der Sicherheitsgrad des Beweiswertes eines Ausschlusses im PGM₁ System ist nach den Richtlinien des Robert-Koch-Institutes wie folgt festgelegt (17):

Die Beurteilung: "Vaterschaft unwahrscheinlich" entsprechend einem Sicherheitsgrad von 96% ist bei Vorliegen von 25 "kritischen Familienverbindungen" (Fallzahlrechnung) bzw. bei Vorliegen von 155 Familien- oder Mutter-Kind Untersuchungen (Null-Ergebnisrechnung) gegeben.

Die Beurteilung: "Vaterschaft sehr unwahrscheinlich" entsprechend einem Sicherheitsgrad von 99% bis 99,5% verlangt das Vorliegen von 100 bis 200 "kritischen Familienverbindungen" bzw. von 621 bis 1042 Familien- oder Mutter-Kind Untersuchungen.

Die Beurteilung: "Vaterschaft offenbar unmöglich=ausgeschlossen" entsprechend einem Sicherheitsgrad von 99,73% bzw. nach neueren Forderungen von 99,80% wird mit 370 bzw. 500 "kritischen Familienverbindungen" oder 2301 bzw. 3107 Familien- oder Mutter-Kind Untersuchungen erreicht.

Unter "kritischen Familienverbindungen" sind nur solche Paarungen zu verstehen, in denen ein Nicht-Zutreffen des postulierten Erbganges auf jeden Fall bemerkt werden muß. Im PGM₁-System sind die Paarungen PGM1-1x1-1; PGM2-2x2-2 und PGM1-1x2-2 aus denen nur PGM 1-1 bzw. PGM 2-2 oder nur

nischerbige PGM2-1 Nachkommen hervorgehen dürfen, als solche "kritische Familienverbindungen" anzusehen.

In der Literatur fällt interessanterweise auf, daß nur einige Autoren (Monn, Herbig und Pesendorfer, Wille, Schmidt und Rutter, Renninger, Bever, Rowbeer und Tashian, Spencer et al.) Familienuntersuchungen durchgeführt haben. Eine wesentlich größere Anzahl von Autoren haben sich mit Mutter-Kind Untersuchungsreihen beschäftigt.

In Analogie zu den Familienuntersuchungen werden in Mutter-Kind Untersuchungsreihen die Anzahl der reinerbigen Mütter, die keine entgegengesetzt reinerbigen Kinder aufweisen und die Anzahl der reinerbigen Kinder, die von keinen entgegengesetzt reinerbigen Müttern abstammen, als "kritische Kombinationen" bezeichnet.

A. Arndt-Hanser (1) hat über 491 "kritische" Mutter-Kind Paare berichtet. J. Herbig und K. Pesendorfer (17), E. Fritz und B. Brinkmann, E. Monn (34), W. Renninger und W. Spielmann (43), G.G. Wendt, G. Kirchberg und M. Rube (45) über 2723 "kritische Kombinationen" berichtet.

In dieser Arbeit werden 116 "kritische Kombinationen" angeführt (Tab. 8). In keiner der genannten Untersuchungsreihen konnte eine Unverträglichkeit zwischen Eltern und Kindern bzw. Müttern und Kindern aufgedeckt werden.

Insgesamt belaufen sich die Untersuchungen der oben angeführten Verfasser mit den eigenen auf 2839 "kritische Mutter-Kind Kombinationen", die zur Sicherung des Beweiswertes eines PGM₁-Ausschlusses herangezogen werden können.

Damit ist ein Sicherheitsgrad von 99,80% erreicht, der die Beurteilung: "Vaterschaft offenbar unmöglich=ausgeschlossen" zuläßt.

Gleichzeitig muß aber auf die Untersuchungen von G.G. Wendt et al. hingewiesen werden, die bei einem Mutter-Kind Ausschluss mit dem PGM₁-System einen falschen Ausschluss erhielten. Als Erklärung für diesen falschen Mutter-Kind Ausschluss bietet

sich die Vermutung an, daß hier ein weiteres Allel an dem PGM₁-Genort vorhanden ist, dessen Genprodukt mit den bisherigen Auftrennungsmethoden nicht erkannt werden kann. (Genprodukt ohne Enzymaktivität = silent-gene) (45)

2.4. Fragestellung in der vorliegenden Arbeit.

Die Aufgabe dieser Untersuchung ist es, zur Klärung folgender Fragen beizutragen:

- a) Entspricht der Erbgang der Phosphoglucomutase-Phänotypen dem einfach ko-dominanten Mendelschen Erbgang?
- b) Gibt es Ausnahmen von diesem Erbgang?
- c) Vererben sich die Phosphoglucomutase-Phänotypen in Abhängigkeit vom Geschlecht?

3. Materialien

3.1. Cubitalvenenblut bei Familienangehörigen und Nabelvenenblut der Neugeborenen.

Zur Untersuchung dienten die Blute von Familien, die im Kahlgrund leben.

Der Kahlgrund ist ein abgeschlossenes Gebirgstal, ungefähr dreissig Kilometer nördlich von Aschaffenburg gelegen. Diese geographische Lage wirkte sich günstig für den Fortbestand von Großfamilien aus. Eheschließungen fanden meist zwischen den Einwohnern eines Dorfes statt, so daß Inzuchtfälle häufig vorkamen.

In dieser Gegend liegt das Kreiskrankenhaus Alzenau. Das Patienteneinzugsgebiet dieses Krankenhauses erstreckt sich zum größten Teil auf den Kahlgrund.

Die Blutentnahmen wurden auf der geburtshilflichen Station durchgeführt. Die Schwangeren und ihre Angehörigen wurden gebeten, sich zur Blutentnahme aus der Cubitalvene des Armes

bereit/zuerklären. Als Gegenleistung erhielten sie eine Unfallschutzkarte mit ihrer eingetragenen Blutgruppe. Von den Neugeborenen konnte sofort nach der Geburt Nabelvenenblut gewonnen werden.

Auf diese Weise erhielten wir das Venenblut von 49 Großfamilien und 6 Einzelfamilien. Diese 55 Familien haben 142 Kinder, darunter zwei Zwillingspaare.

3.2. Die Blutaufbewahrung.

Die Cubitalvenenpunktion wurde mit 10 ml Rekordspritzen durchgeführt. 5 ml Blut wurden in ein Zentrifugenröhrchen abgefüllt, während die anderen 5 ml in ein Pilotröhrchen mit einem Citratzusatz kamen. Beide Röhrchen trugen den Namen des Blutspenders, um etwaige Verwechslungen auszuschließen.

Das Blut in dem Zentrifugenröhrchen wurde einige Stunden nach der Entnahme zentrifugiert und das Serum von den Erythrocyten getrennt. Mit diesen beiden Fraktionen sind von einer anderen Untersuchergruppe die Erythrocyten- und Serumeigenschaften bestimmt worden.

3.3. Die Herstellung des Haemolysates.

Das für die Untersuchung der Erythrocyten-Phosphoglucose-mutase benötigte Blut wird zunächst dreimal mit phys. NaCl-Lösung gewaschen und zentrifugiert. Anschließend wird 1 Volumen Erythrocyten mit 2 Volumen Aqua dest. gemischt und durch dreimaliges Tiefgefrieren (-20°C) haemolysiert (6, 17, 41).

Das Haemolysat kann im tiefgefrorenen Zustand 4 bis 5 Jahre aufgehoben werden. Die Ergebnisse der PGM-Bestimmung werden dadurch nicht beeinflusst (32). Diese Möglichkeit ist für

eine eventuelle Dokumentation der Phosphoglucomutase bei Vaterschaftsprozessen von Bedeutung.

3.4. Die Herstellung des 12% Stärke-Gels ($p_H 7.4$).

250 ml Gel-Puffer werden mit 30 g Phosphatstärke in einem Rundkolben aufgeköcht bis der Gelzustand erreicht ist (16, 41). Diese Masse wird in horizontal stehende Plastikkammern (Elektrophoresekammern) ausgegossen (Maße 21:8:2 cm). Der Boden der Kammern ist mit einer Glasplatte belegt, um das Stärke-Gel besser aus der Elektrophoresekammer herausheben zu können.

3.5. Die Herstellung des Brückenpuffers ($p_H 7.2$).

Trishydroxymethyl-aminomethan (Tris)	60,55 g
Maleinsäure	58,0 g
Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA)- dinatriumsalz	18,6 g
Magnesiumchlorid	10,15 g

Diese Bestandteile werden zusammen mit 5 Liter Aqua dest. gemischt und der p_H -Wert von 7.2 mit NaOH eingestellt.

3.6. Die Zusammensetzung der Entwicklersubstanzen der Isoenzymunkte auf der Stärke-Gelplatte.

70 ml Stammlösung zur Erythrocyterphosphoglucomutasebestimmung werden auf 37°C erwärmt. In diese Lösung kommen folgende Substanzen:

Nicotiramid-adenin-dinucleotidphosphat (NADP)	4 mg
Glucose-6-phosphat-dehydrogenase (G6PD)x	0,015 ml
Glucose-1-phosphat (G ₁ -P)	70 mg
Glucose-1,6-diphosphat (G-1,6-P)	0,5 mg
Tetrazoliumsals	10 mg
Phenazinmethasulfat	15 mg

Diese Substanzen werden in einem kleinen Rundkolben lichtgeschützt aufbewahrt.

4. Die Versuchstechnik.

4.1. Die Herstellung der Stärke-Gelplatte.

So lange das Stärkegel noch flüssig ist, werden an den beiden Schmalseiten der Elektrophoresekammer je ein Filterpapierstreifen (8 x 4 cm) mit eingegossen. Der obere Teil des Filterpapiers ragt ca. 3 cm über die Stärke-Gelplatte hinaus und der untere Teil taucht später in den Brückenpuffer ein, der sich in den Elektrophoresewannen befindet. Die eingegossenen Filterpapierstreifen stellen die elektrischen "Kontakte" zwischen der Stärke-Gelplatte und dem Brückenpuffer her.

4.2. Die Beimpfung der Stärke-Gelplatte mit dem Haemolysat.

Das tiefgefrorene Haemolysat taut bei Zimmertemperatur schnell auf. Kleine Filterpapierstreifen werden mit dem Haemolysat getränkt und auf Fließpapier leicht ausgedrückt. Danach werden die Filterpapierstreifen in kleine gestanzte Löcher der Stärke-Gelplatte gesteckt.

Acht Phosphoglucomutase-Bestimmungen konnten auf einer Stärke-Platte durchgeführt werden.

Um das Austrocknen der Platte zu verhindern, wird diese zunächst mit einer Plastikfolie und dann mit einer Glasplatte abgedeckt, gleichzeitig werden die überragenden Enden der Filterpapierstreifen eingeknickt. Dadurch ist die Gelplatte von allen Seiten luftdicht abgeschlossen, und sie kann nicht austrocknen, was für die Elektrophorese von großer Bedeutung ist. Trocknet nämlich die Platte aus, so kommt es während der Elektrophorese zu einer Überhitzung und die Stärke verkohlt.

4.3. Die Elektrophorese.

Nach der Beschickung wird die Platte auf die Stützen der Elektrophoresewanne gelegt, so daß die Filterpapierstreifen in den Brückenpuffer ragen, der sich in der Elektrophoresewanne befindet. Nachdem das ganze System auf 3°C - 4°C abgekühlt ist, werden die elektrischen Kontakte in die entsprechenden Buchsen geschoben. Die Beschickungsschlitze müssen auf der Kathodenseite liegen, da die Phosphoglucomutase anodenwärts wandert. Die Laufzeit beträgt 20 Stunden bei 5 - 6 Volt/cm Laufstrecke. Anschließend wird das obere Drittel der Stärke-Gelplatte abgetragen. Auf das untere Drittel wird das Entwicklergemisch zur Darstellung der Enzymzonen geschüttet und lichtgeschützt für 1 1/2 Stunden in einen auf 37°C erwärmten Brutschrank gestellt.

4.4. Chemischer Reaktionsablauf der "Entwicklersubstanzen"

Die Phosphoglucumutase wandelt Glucose-1-phosphat in Glucose-6-phosphat bei der Glykolyse um (7, 24, 44).

Die Glucose-6-phosphatdehydrogenase oxidiert Glucose-6-phosphat bei Anwesenheit von NADP zu 6-Phosphogluconat, dabei wird die NADP selbst reduziert und es entsteht NADP.H_2 . Diese H-Ionen reduzieren wiederum das farblose Tetrazoliumsalz in Gegenwart des Katalysators Phenazinmethasulfat (PMS) zu dem blau gefärbten, unlöslichen Formazan, das am Ort der PGM-Aktivität ausfällt (17, 29, 41, 43). Die Abbildung 1 soll den chemischen Reaktionsablauf verdeutlichen.

4.5. Die Auswertung der Enzymzonen auf der Stärke-Gelplatte.

Wie bereits ausgeführt wurde, zerfällt die PGM in 3 Phänotypen, die sich nach dem Entwicklungsvorgang auf der Stärke-Gelplatte deutlich trennen lassen. Diese 3 Phänotypen besitzen im Elektropherogramm 5 bis 7 Isoenzympunkte, die alphabetisch bezeichnet werden (s. Abb. 2). So besitzt der homozygote Typ PGM_1^1 die Isoenzympunkte a, c, während der homozygote Typ PGM_1^2 die Punkte b, d, zeigt.

Der heterozygote Typ oder Mischtyp PGM 2-1 zeigt seine Isoenzymzonen bei a, b, c, d, (12, 15, 17, 28, 32, 34, 41).

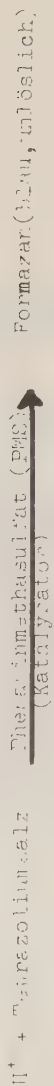
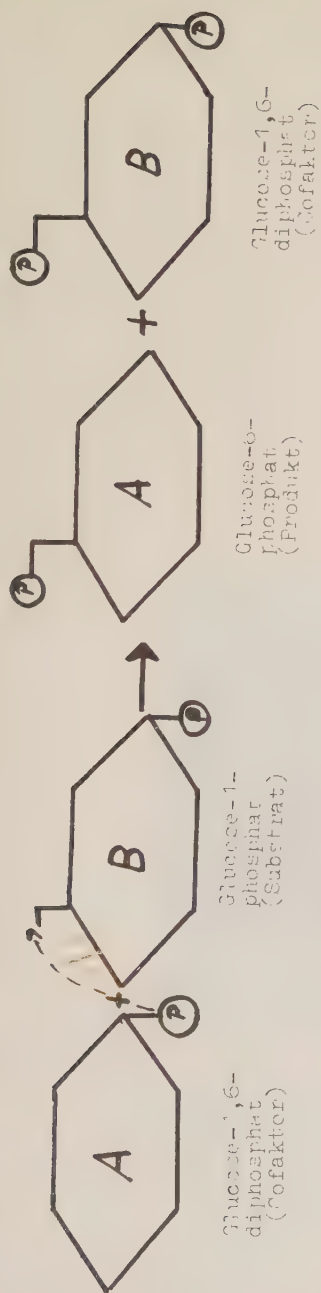


Abb. 1 Reaktionsablauf bei der Entwicklung der PGW-Isoenzymzonen

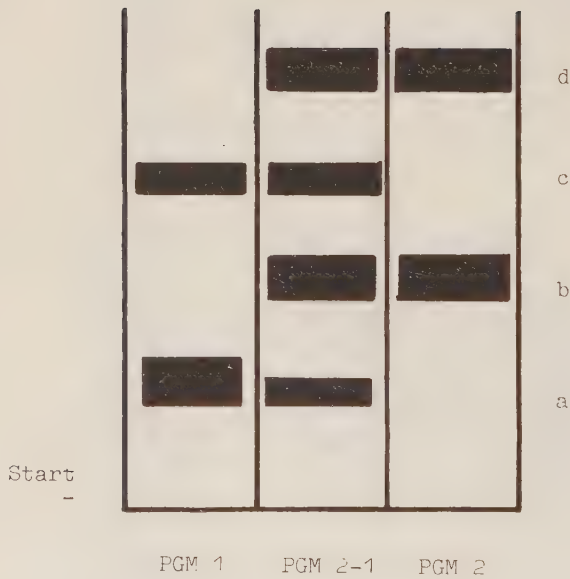


Abb.2: Die drei Phänotypen PGM 1, PGM 2-1 und PGM 2 mit ihren Isoenzymunkten, wie sie sich auf der Stärkegelplatte optisch darstellen; siehe dazu auch Abbildung 2a.

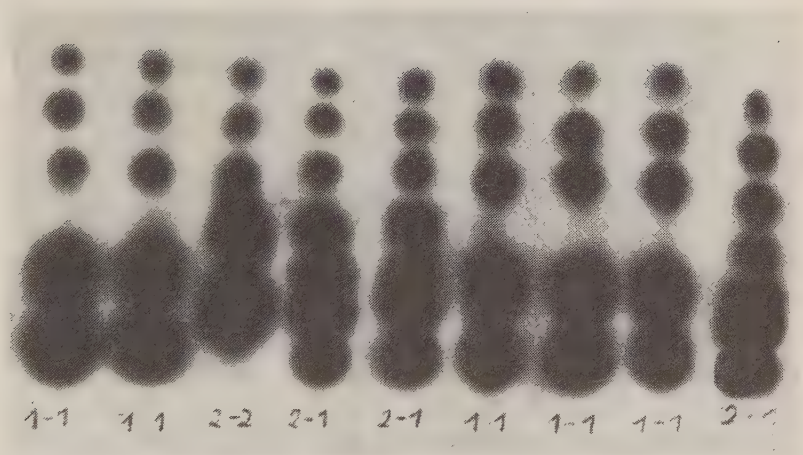


Abb 2a: Die elektrophoretischen Reaktionsbilder der drei Phänotypen PGM1, PGM 2-1 und PGM2 mit ihren Isoenzym-
punkten, wie sie sich bei der Stärkegelelektrophorese
optisch darstellen.

5. Die Versuchsergebnisse.

5.1. Der Erbgang der Phosphoglucomutase bei den untersuchten Großfamilien, dargestellt mit Hilfe von Familienstambäumen.

Um einen Überblick über die PGM-Vererbung in den Großfamilien zu erhalten, sind die Abbildungen 3 bis 12 gezeichnet worden.

Die Großfamilien bestehen aus drei Generationen. In den ausgewählten Beispielen setzt sich die Elterngeneration (I. Generation) aus zweimal zwei Großelternpaaren zusammen. Die II. Generation umfaßt die Kinder der I. Generation. Die Nachkommen der II. Generation bilden die Kindes-Kinder (III. Generation).

In den gezeichneten Geschlechtssymbolen sind die Zahlen der PGM-Phänotypen eingetragen. An Hand dieser Zahlen ist der Erbgang der Phosphoglucomutase gut zu verfolgen.

5.2. Die Vererbung der Erythrocyten-Phosphoglucomutase von Eltern auf Kinder und Kindes-Kinder.

Aus den aufgezeichneten Stammbäumen (Abb. 3 - 12) ist deutlich zu erkennen, daß die Phosphoglucomutase entsprechend den Mendelschen Erbgesetzen kombinant vererbt wird.

Werden zwei reinerbige Elternteile ($\text{PGM1-1} \times \text{PGM1-1}$) gekreuzt, so sind die Nachkommen in der Folgegeneration zu 100% reinerbige PGM1-1 Genotypen.

Eine Kreuzung zwischen zwei Individuen, die in einer Erbanlage oder einem Gen jedes für sich reinerbig (homozygot), aber untereinander verschieden sind, führt zu einer Tochtergeneration, deren Individuen alle für den betreffenden Faktor mischerbig (heterozygot) sind, deren

Erbtyp (Genotyp) also gleich ist (Uniformitätsgesetz). Dabei ist es ohne Belang, welcher der beiden Homozygoten der männliche und welcher der weibliche Teil ist (Reziprozitätsgesetz).

Kreuzt man die Heterozygoten der Tochtergeneration untereinander, so sind deren Nachkommen nicht gleich, sondern es spalten sich verschiedene Genotypen heraus: Im Rahmen der Zufallsabweichung ist die Hälfte wieder heterozygot, während je ein Viertel homozygot ist, also den beiden Elterntypen entspricht. Während diese Aufspaltung (1:2:1) sich bei den folgenden Kreuzungen der Heterozygoten untereinander wiederholt, züchten die beiden homozygoten Typen rein weiter (Spaltungsgesetz) (10).

Diese prozentuale Aufteilung der Nachkommenschaft wird später zur Berechnung der beobachteten Phosphoglucomutase-Erscheinungsformen benutzt.

Werden die Stammbäume im Hinblick auf diese Gesetzmäßigkeiten überprüft, so zeigt sich in der Großfamilie mit der Registernummer 10 eine Abweichung von der Erwartung der geltenden Erbgangshypothesen (Abb. 3). Die Großeltern zeigen homozygote Erbanlagen (PGM2-2xPGM1-1). Ihr Sohn müßte nach dem weiter oben Gesagten eine heterozygote Erbanlage zeigen (PGM2-1). Tatsächlich trägt er aber die homozygoten PGM1-1 Merkmale.

Demnach liegt hier ein eindeutiger Vaterschaftsausschluss in der Großelterngeneration vor, der mit Hilfe der Erythrocyten-Phosphoglucomutase erkannt worden ist. Dieser Ausschluss konnte auch noch im ABO, MNSS, Rh, und Gc-System nachgewiesen und damit gesagt werden, daß es sich nicht um eine Abweichung im Erbgang, sondern um eine Abweichung der biologischen von der angegebenen Vaterschaft handelt.

In der zweiten Generation tragen die Eltern des Neugeborenen die PGM-Konstellation PGM1-1xPGM2-1. Ihre Nachkommen müssen nach den Mendelschen Erbgesetzen zu 50% homozygot und zu 50% heterozygot sein. Das von uns untersuchte Neugeborene der Familie hat den PGM-Genotypus PGM2-1 und somit ist eine Abweichung von der geltenden Erbgangshypothese nicht gegeben.

5.3. Die Verteilung der Phosphoglucomutase-Phänotypen bei 138 nicht verwandten Blutspendern.

Die Berechnung der Genfrequenzen und der Erwartungswerte.

Die Tabelle 2 zeigt die Verteilung der drei PGM-Phänotypen (PGM1, PGM2-1, PGM2) bei 138 nicht verwandten Blutspendern. Diese Blute stammen sowohl von Einzelpersonen, die an dieser Aktion teilnahmen als auch von untereinander nicht verwandten Angehörigen der Großfamilien, so wurde zum Beispiel das Blut vom Vater und Schwiegersohn oder von der Mutter und Schwiegermutter dazu herangezogen.

Der Beobachtungswert der einzelnen PGM-Phänotypen ist durch Auszählen der Familien gewonnen worden. Um die Richtigkeit dieses Beobachtungswertes zu bestätigen, werden der Erwartungswert und die prozentuale Verteilung der PGM-Phänotypen mit folgenden Rechnungen ermittelt.

Zunächst berechnet man die Genfrequenz (40):

Sie wird mit Hilfe der prozentualen Verteilung der einzelnen PGM-Formen bestimmt, z.B. in der Tabelle 2 kommt der PGM1-Phänotyp zu 51,45%, der PGM2-1 Typ zu 38,40% und der PGM2 Typ zu 10,15% vor.

Der Rechnungsansatz für die Genfrequenzen sieht folgendermaßen aus:

$$\text{gen PGM1} = \text{PGM1} + \frac{\text{PGM2}-1}{2}$$

$$\text{gen PGM2} = \text{PGM2} + \frac{\text{PGM2}-1}{2}$$

Es ergeben sich daraus folgende Werte:

$$\text{gen PGM1} = 0,5145 + \frac{0,384}{2} = 0,7065$$

$$\text{gen PGM2} = 0,1015 + \frac{0,384}{2} = 0,2935$$

Die Erwartungswerte der Phänotypen werden unter Verwendung der gefundenen Genfrequenzen mit folgender Formel errechnet (40):

$$\text{Erwartungswert PGM1} = 0,7065^2 = 0,4991 \times 138 = 68,88$$

$$\text{Erwartungswert PGM2} = 0,2935^2 = 0,0861 \times 138 = 11,88$$

Der Erwartungswert für PGM2-1 ergibt sich aus der Differenz der beiden Erwartungswerte PGM1 und PGM2 zu ~~136~~ und beträgt 57,24.

Die Vererbung der Phosphoglucomutase von Eltern auf Kind und Kindes-Kind.

Um die Aufspaltung der Phänotypen und der Genotypen von Eltern (I. Generation) auf Kinder (II. Generation) und Kindes-Kinder (III. Generation) zeigen zu können, wurden die Tabellen 3 bis 7 aufgestellt.

In der Tabelle 3 werden die Phosphoglucomutase-Kombinationen der Eltern (I. Generation) im Vergleich mit den Kinder-PGM-Phänotypen (II. Generation) gezeigt.

Die Tabelle läßt sich aufstellen, indem man die Häufigkeit der elterlichen PGM-Kombinationen in den untersuchten Familien auszählt und gleichzeitig die aus der I. Generation hervorgegangenen Kinder entsprechend ihrem PGM-Genotyp dazu einreicht.

Der Beobachtungswert der einzelnen PGM-Erscheinungsformen in der I. Generation wird durch den errechneten Wert kontrolliert. Man erhält diesen Kontrollwert, indem folgende Gleichungen, die von den Mendelschen Erbgesetzen abgeleitet sind, verwendet werden (12):

bei der elterlichen PGM-Kombination

$$\begin{array}{ll}
 \text{PGM 1-1x1-1} & = p^4 \\
 \text{PGM 1-1x2-1} & = p^2 \times 2pq \times 2 \\
 \text{PGM 1-1x2-2} & = p^2 \times q^2 \times 2 \\
 \text{PGM 2-1x2-2} & = q^2 \times 2pq \times 2 \\
 \text{PGM 2-1x2-1} & = (2pq)^2 \\
 \text{PGM 2-2x2-2} & = q^4
 \end{array}$$

Das Ergebnis dieser Gleichungen wird zum Verhältnis der beobachteten Paarungen der Eltern gesetzt, so daß sich folgender Dreisatz ergibt (s. Tab. 3):

$$\begin{array}{lcl}
 p^4 : 1 & = & 0,2492 : 1. = x : 49 \\
 12,2 & = & x
 \end{array}$$

Abweichungen werden wie folgt berechnet (11. 38):

$$\text{CHI-QUADRAT } x^2 = \frac{(\underline{B} - \underline{E})^2}{E}$$

wobei E die nach den Genfrequenzen berechneten Erwartungswerte und B die von uns beobachteten Paarungen darstellen.

Die Summe der einzelnen Chi-Quadrate wird in der Tabelle von R a c e and S a n g e r gemäß den jeweiligen Freiheitsgraden in p ausgedrückt.

Die Häufigkeit der Elternkombinationen stimmt nur bedingt mit dem errechneten Wert überein, was durch die geringe Zahl der Beobachtungen erklärbar ist.

Der errechnete Wert der Kinder-PGM-Phänotypen läßt sich auf Grund der Mendelschen Erbgesetze und den daraus ableitbaren Prozentzahlen berechnen. Zum Beispiel können die Eltern mit dem Genotyp 1-1x1-1 nur 1-1 Kinder bekommen, so daß der errechnete Wert gleich 100% ergeben muß.

Diese durch den Erbgang definierten Zahlen werden bei den einzelnen beobachteten PGM-Phänotypen eingesetzt, um den Erwartungswert zu errechnen.

Vergleicht man die gefundenen Kinder-PGM-Phänotypenwerte, so zeigt sich ebenfalls eine weitgehende Übereinstimmung mit den beobachteten Werten. Die Abweichungen wurden mit Hilfe des CHI-QUADRATES errechnet (12, 40).

Der p-Wert liegt zwischen 0.50 und 0.40. Somit liegt die Signifikanz deutlich über dem Grenzwert von 0.20. In der Tabelle 4 wird die PGM-Verteilung der Kinder (II. Generation) und ihrer Kindes-Kinder (III. Generation) dargestellt.

Die Tabelle 4 wurde nach den bereits beschriebenen Grundsätzen aufgestellt.

Es sind 39 Elternpaare (Kinder) mit ihren 46 Kindern (Kindes-Kinder) ausgezählt worden. Ausschlüsse traten nicht auf. Die beobachteten Werte stimmen mit den errechneten relativ gut überein. Das CHI-QUADRAT liegt zwischen 0.62 und 0.50.

Die Tabelle 5 zeigt die PGM-Verteilung von 6 Einzelfamilien und ihren 14 Kindern. Diese Familien sind nicht mit den vorher beschriebenen Großfamilien verwandt oder verschwägert. Auch hier ist eine gute Übereinstimmung der beobachteten und errechneten Werte zu erkennen. Die vorhandenen Abweichungen liegen zwischen einem p-Wert von 0.70 und 0.50.

5.4. Die Phosphoglucomutaseverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht.

In der Tabelle 7 sind die PGM-Phänotypen in Bezug zu ihrem Geschlecht aufgezeichnet worden. Dazu wurden 281 Familienangehörige der untersuchten Großfamilien herangezogen.

Die Tabelle läßt eine im Rahmen der zufälligen Streuung gleichmäßige Verteilung der Typen in beiden Geschlechtern erkennen.

6. Diskussion.

In der vorliegenden Arbeit sollte die Vererbung der Erythrocyten-Phosphoglucomutase in 49 Großfamilien geprüft werden. Damit sollte gleichzeitig ein Beitrag zur Frage des Beweiswertes der Phosphoglucomutase in Vaterschaftsprozessen geleistet werden.

Die 49 Großfamilien setzen sich aus drei Generationen zusammen. Die dritte Generation besteht aus den Neugeborenen der entsprechenden Familien. Da die Erythrocyten-Phosphoglucomutase bereits beim Feten nachweisbar und zum Zeitpunkt der Geburt vollständig determiniert ist (41), wurde in dieser Arbeit das Blut der Neugeborenen untersucht und die Ergebnisse mit ausgewertet.

Weiterhin konnten sechs Einzelfamilien untersucht werden, die mit den Großfamilien nicht verwandt sind.

Zur Berechnung der Genfrequenzen und der Erwartungswerte wurde das Venenblut von 138 nicht verwandten Spendern und Einzelpersonen aus dem Familienmaterial verwendet. Die Identität des Untersuchungsmaterials ist für die 281 Familienangehörigen durch die für Blutgruppengutachten geforderten Maßnahmen gesichert worden.

Die Blutentnahmen und die Identitätssicherungen wurden von mir selbst vorgenommen.

Die Blutuntersuchungen wurden im Hinblick auf folgende Fragen durchgeführt:

1. Wie ist der Erbgang der Phosphoglucomutase bei den Großfamilien?
2. Wie verteilen sich die Phosphoglucomutase-Phänotypen in den untersuchten Familien?
3. Besteht bei der Vererbung oder Ausprägung der Typen der Phosphoglucomutase eine Abhängigkeit vom Geschlecht?

Der Erbgang der Erythrocyten-Phosphoglucomutase wurde schematisch durch das Zeichnen von Stammbäumen (Abb. 3-12) dargelegt. Es liegt ein einfach-mendelscher Erbgang mit mehreren Allelen am gleichen Genort vor. Wir beobachteten nur die Allele PGM_1^1 und PGM_1^2 . Die Vererbung ist ko-dominant.

Treten in einer Familie Kinder auf, die in ihrer Genotypenkombination nicht zu ihrem Vater passen, so kann,

unter Berücksichtigung der Arbeit von G.G. Wendt et al., ein Vaterschaftsausschluß vorliegen. Ein derartiger Fall zeigt sich in der Großfamilie Nr. 10 (Abb. 3).

Die Großeltern väterlicherseits sind in ihrer Genotypenkonstellation verschieden reinerbig (homozygot) (2-2/1-1). Ihr Sohn hat eine homozygote Genotypenkonstellation 1-1. Nach dem oben Gesagten müßte aber der Sohn eine heterozygote Konstellation zeigen. Folglich liegt hier ein Vaterschaftsausschluß im Erythrocyten-Phosphoglucomutase-system vor. Es wurde versucht, den Vaterschaftsausschluß auch in den anderen gerichtlich anerkannten Blutgruppensystemen darzustellen. Dabei konnten wir auch mit dem ABO, MNSs, Rh und Gc-System den Vaterschaftsausschluß bestätigen.

Zur Beweiskraft der Erythrocyten-Phosphoglucomutase in Vaterschaftsprozessen ist folgendes zu sagen:

Die Phosphoglucomutase hat nach Literaturangaben eine Ausschlußchance zwischen 13,8% und 14,4% (32, 42). Bei den mischerbigen Phosphoglucomutase-Genotypen nimmt die Ausschlußchance sehr stark ab. Schließlich kann kein benannter Vater von der Vaterschaft ausgeschlossen werden, wenn Kindsmutter und ihr Kind dem mischerbigen Typ PGM2-1 angehören.

Die Verteilung der Phosphoglucomutase-Phänotypen in den untersuchten Familien wurde durch Auszählen der einzelnen Phänotypen und Berechnung der Genfrequenzen ermittelt. Die errechneten Genfrequenzen weichen nicht wesentlich von den in England und Südwestdeutschland erhobenen ab (1, 17, 43, 45). Die vorhandenen Differenzen wurden mit Hilfe des CHI-QUADRATES geprüft. In allen Tabellen liegt die Wahrscheinlichkeit der ermittelten Paarungsfrequenzen zwischen einem p-Wert von 0.50 und 0.40. Somit liegt die Signifikanz deutlich über dem Grenzwert von 0.20.

Die von uns festgestellte prozentuale Verteilung der einzelnen Phosphoglucomutase-Phänotypen stimmt mit den in der Literatur veröffentlichten überein (1, 17, 32, 36, 37, 43, 45).

Der homozygote Typ PGM2 ist mit 5-18% am seltensten. Der homozygote Typ PGM1 ist bei 52 - 60% und der heterozygote Typ PGM2-1 bei 30 - 35% der untersuchten Menschen vorhanden.

Um eine eventuelle Abhängigkeit der Phosphoglucomutase-Vererbung vom Geschlecht zu prüfen, wurden die 281 untersuchten Familienangehörigen nach ihrem Geschlecht und ihrer Phosphoglucomutase-Phänotypenkonstellation aufgegliedert (Tabelle 7).

Wie zu erkennen ist, verteilen sich alle Phänotypen entsprechend der Zufallserwartung auf das männliche und das weibliche Geschlecht. Eine solch gleichmäßige Verteilung wäre bei geschlechtsgebundener oder geschlechtsbegrenzter Vererbung nicht zu erwarten. Eine geschlechtsgebundene Vererbung ist auch durch die beobachtete Weitergabe vom Vater auf den Sohn ausgeschlossen.

Dieses Ergebnis stimmt mit dem in der Literatur veröffentlichten überein (34).

Die von einer Reihe von Wissenschaftlern beschriebenen weiteren Phosphoglucomutase-Phänotypen des PGM₁- und PGM₂-Genlocus (5, 11, 15, 18, 19, 20, 21, 28) sind bei den von uns untersuchten Personen nicht gefunden worden.

Schwierigkeiten der Phosphoglucomutasebestimmung und die zum Teil unterschiedliche Ausprägung der Isoenzymunkte sind dadurch zu erklären, daß die horizontale Stärkegelelektrophorese ein sehr labiles System ist. Schon geringe Temperatur- oder Stromschwankungen können fehlerhafte oder undeutlich dargestellte Isoenzymunkte entstehen lassen.

Wir haben beobachtet, daß in den schnell wandernden anodennahen Enzymanteilen des Mischtyps PGM_1 2-1 die Isoenzymunkte des PGM_2 -Genlocus verborgen sein können. Es ist daher ratsam, bei allen Vaterschaftsgutachten eine Kontrollelektrophorese mitlaufen zu lassen, um sich vor Fehlurteilen zu schützen.

Die Interpretation der eigenen Befunde und ihre Gegenüberstellung mit den Ergebnissen anderer Untersucher lassen erkennen, daß das Erythrocyten-Phosphoglucumutase-System in serologischer und genetischer Hinsicht ausreichend definiert ist. Insgesamt belaufen sich die Untersuchungen mit den Vorliegenden, die zur Sicherung des Beweiswertes eines PGM_1 -Ausschlusses herangezogen werden können, auf 2839 kritische Mutter-Kind Kombinationen, entsprechend einem Sicherheitsgrad von 99,80%, womit einem PGM_1 -Ausschluss die Beurteilung: "Vaterschaft unmöglich = ausgeschlossen" zukommen würde. Somit ist die Anwendung in der biologischen Vaterschaftsdiagnostik gerechtfertigt. Es bleibt zu hoffen, daß durch die Bestimmung des Phosphoglucumutase-Systems der Satz "Pater semper incertus" weiter an Bedeutung verlieren wird.

7. Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 49 Großfamilien mit 3 Generationen die Erythrocyten-Phosphoglucomutase mit der horizontalen Stärkegelelektrophorese bestimmt. Die Isoenzym-punkte auf der Stärkegelplatte sind genetisch determinierte Faktoren.

Folgende Fragen wurden mit Hilfe der Blutuntersuchung beantwortet:

1. Wie ist der Erbgang der Phosphoglucomutase bei den untersuchten Großfamilien?
2. Wie verteilen sich die Phosphoglucomutase-Phäno-typen in den untersuchten Familien?
3. Sind Vererbung und Ausprägung der Typen der Phospho-glucomutase vom Geschlecht abhängig?

Die Phosphoglucomutaseverteilung im Bevölkerungsraum Aschaffenburg entspricht der in England und Südwestdeutschland ermittelten. Wir fanden den PGM1-Typ bei 51,45% (England 55,0%, SW-Deutschland 58,08%); PGM2-1 bei 38,40% (England 37,6%, SW-Deutschland 34,06%) und den PGM2-Typ bei 10,15% (England 7,4%, SW-Deutschland 7,86%).

(Die Untersuchungen von England sind im Jahre 1964 von Spencer, Hopkinson und Harris durchgeführt worden, die Untersuchungen in SW-Deutschland stammen von Wille, Schmitt und Ritter aus dem Jahre 1968).

Somit entsprechen die errechneten Genfrequenzen in den Grenzen der Zufallsvariabilität denjenigen von England und Südwestdeutschland. Die Abweichungen sind nicht signifikant ($0.40 < p > 0.50$).

In dieser Arbeit werden 116 "kritische" Mutter-Kind Kombinationen angeführt, so daß sich die Zahl der Untersuchungen, die zur Sicherung des Beweiswertes eines PGM₁-Ausschlusses herangezogen werden können, sich auf insgesamt 2839 "kritische" Mutter-Kind Kombinationen erhöht. Durch diese große Zahl wird ein Beweiswert eines PGM₁-Ausschlusses mit einem Sicherheitsgrad von 99,80% erreicht, womit dem PGM₁-Ausschluss die Beurteilung: "Vaterschaft offenbar unmöglich = ausgeschlossen" zukommt, wenn das Vorhandensein eines Genproduktes ohne Enzynaktivität berücksichtigt wird.

8. Abbildungen 3 - 12

Tabellen 2 - 8

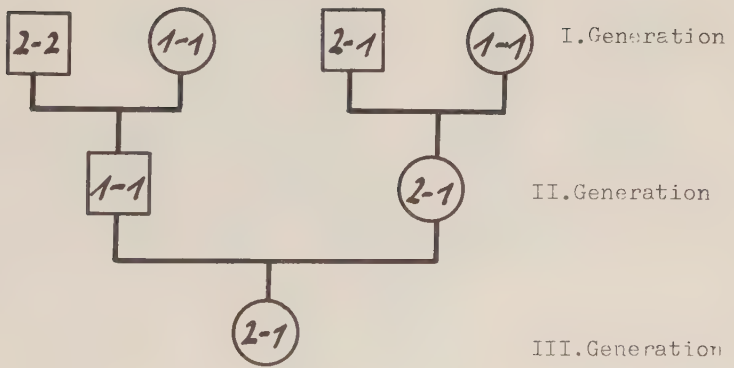


Abb.3: Stammbaum der G r o ß Familie P. Nr.10

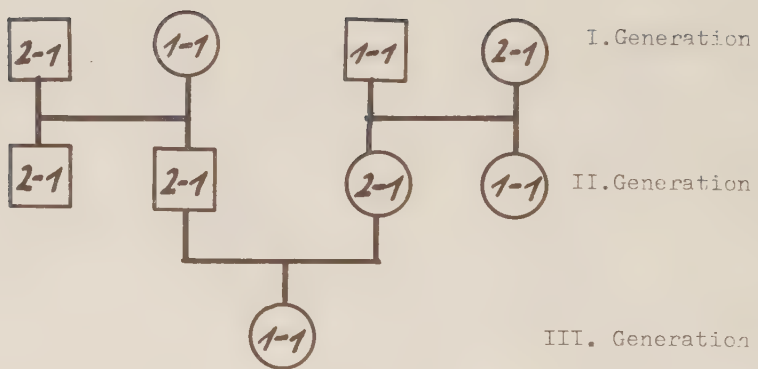


Abb.4: Stammbaum der G r o ß familie St. Nr.13

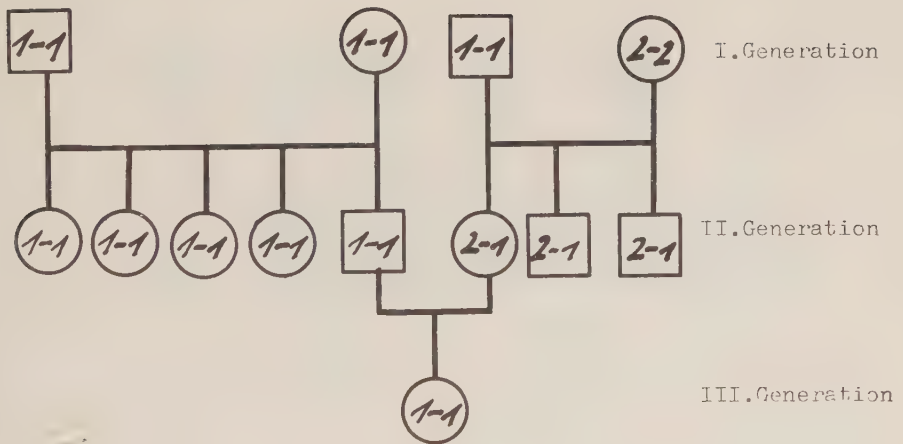


Abb.5: Stammbaum der G r o ß familie St. Nr.20

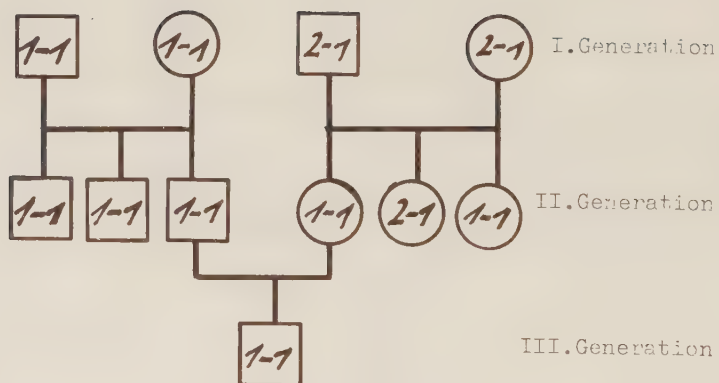


Abb. 6: Stammbaum der Großfamilie St. Nr. 21

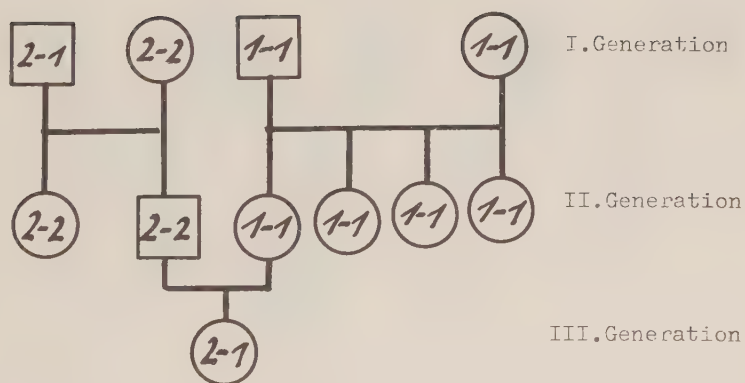


Abb.7: Stammbaum der G r o ß f a m i l i e R. Nr.27

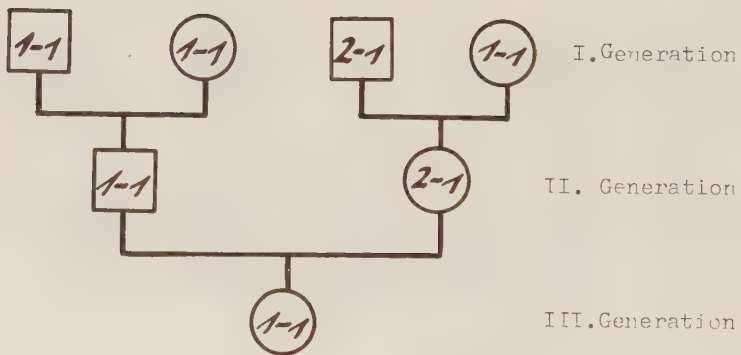


Abb.8: Stammbaum der G r o ß familie R. Nr.30

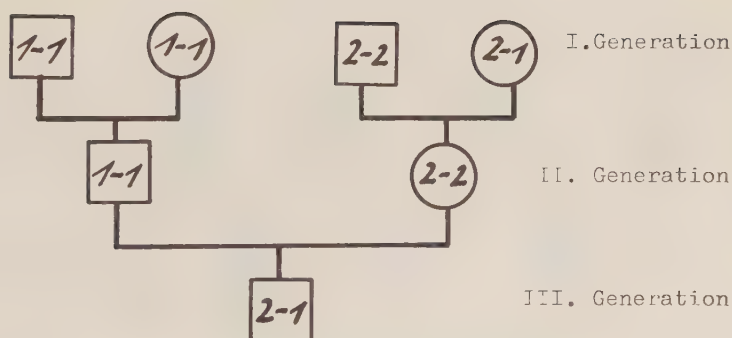


Abb.9: Stammbaum der G r o ß familie K. Nr.36

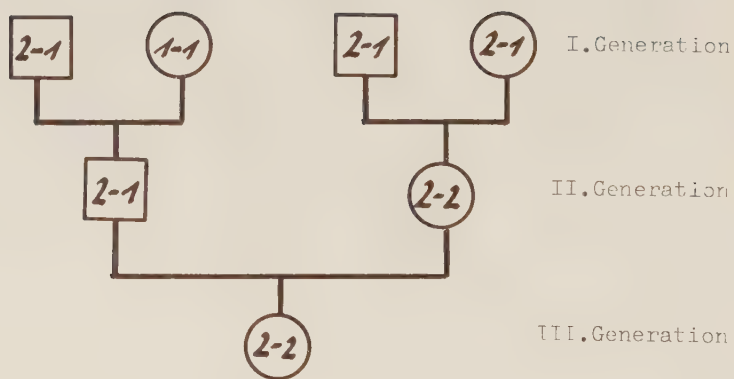


Abb.10: Stammbaum der G r o ß familie J. Nr.34

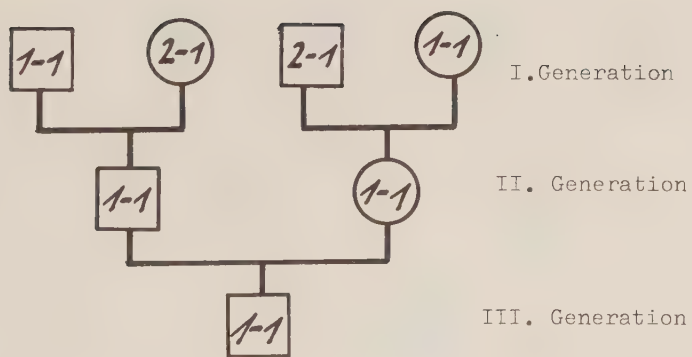


Abb. 1: Stammbaum der G r o ß familie B. Nr.45

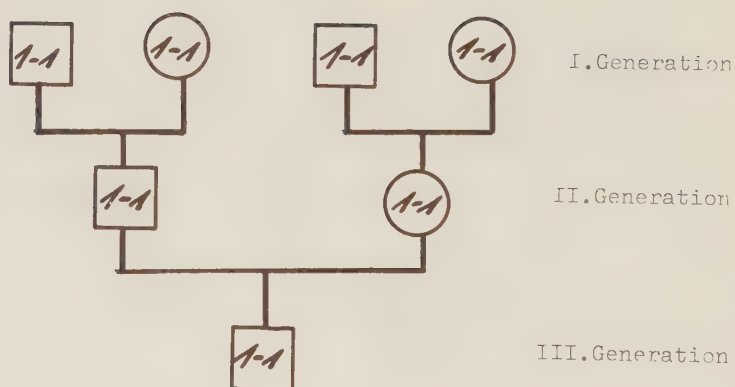


Abb.12: Stammbaum der G r o ß familie E. Nr.47

PGM Phänotyp	beobachtungs- wert	Erwartungs- wert	%
1-1	71	68,88	51,45
2-1	55	57,24	38,40
2-2	14	11,88	10,15
Summe	138	138,00	100,00

Berechnung der Genfrequenz (Race and Sanger):

$$\text{Genfrequenz PGM1} = 0,5145 + \frac{0,384}{2} = 0,7065$$

$$\text{Genfrequenz PGM2} = 0,1015 + \frac{0,384}{2} = 0,2935$$

Berechnung d. Erwartungswertes:

$$\text{Erwartungswert PGM1-1} : 0,7065^2 = 0,4991 \times 138 = 68,88$$

$$\text{Erwartungswert PGM2-2} : 0,2935^2 = 0,0861 \times 138 = 11,88$$

Tab. 2: Verteilung der PGM-Phänotypen bei 138 nicht verwandten Blutspendern. Berechnung der Genfrequenzen und Erwartungswerte.

E l t e r n			K i n d e r						
PGM-Komb.	beob.	errech.	PGM1-1		PGM2-1		PGM2-2		Su
			beob.	errech.	beob.	errech.	beob.	errech.	m
1-1x1-1	18	12,2	32	32,0	0	0,0	0	0,0	32
1-1x2-1	14	20,2	10	10,5	11	10,5	0	0,0	21
1-1x2-2	3	4,2	0	0,0	4	4,0	0	0,0	4
2-1x2-1	7	8,4	4	2,75	4	5,5	3	2,75	11
2-1x2-2	6	2,5	0	0,0	3	5,0	7	5,0	10
2-2x2-2	1	0,3	0	0,0	0	0,0	1	1,0	1
	49		46		22		11		79

p-Wert = 0.43 > 0.34

Tab. 3: PGM-Kombinationen bei Eltern und PGM-Phänotypenverteilung bei den Kindern.

K i n d e r			K i n d e s-K i n d e r						
PGM-Komb. beob.errech.			PGM1-1 beob.errech.		PGM2-1 beob.errech.		PGM2-2 beob.errech.		Summe
1-1x1-1	12	9,7	13	13,0	0	0,0	0	0,0	13
1-1x2-1	13	10,1	9	8,0	7	8,0	0	0,0	16
1-1x2-2	5	3,3	0	0,0	5	5,0	0	0,0	5
2-1x2-1	7	6,7	5	2,25	3	4,5	1	2,25	9
2-1x2-2	2	2,7	0	0,0	0	1,5	3	1,5	3
2-2x2-2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
39			27		15		4		46

$$p\text{-Wert} = 0.62 > 0.50$$

Tab. 4: PGM-Kombinationen bei den Kindern und PGM-Phänotypenverteilung bei den Kindes-Kindern.

E l t e r n			K i n d e r						
			PGM1-1		PGM 2-1		PGM 2-2		
PGM-Komb.	beob.	errech.	beob.	errech.	beob.	errech.	beob.	errech.	Summe
1-1x1-1	1	1,4	2	2,0	0	0,0	0	0,0	2
1-1x2-1	2	2,5	4	3,5	3	3,5	0	0,0	7
1-1x2-2	1	0,5	0	0,0	1	1,0	0	0,0	1
2-1x2-1	2	4,2	2	1,0	2	2,0	0	1,0	4
2-1x2-2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
2-2x2-2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
6			8		5		0		14

p-Wert = 0.52 > 0.40

Tab. 5: PGM-Kombinationen bei 6 Einzelfamilien und PGM-Phänotypenverteilung bei ihren erwachsenen Kindern.

K i n d e r			K i n d e s-K i n d e r						
			PGM 1-1		PGM 2-1		PGM 2-2		
PGM-Komb.	beob.	errech.	beob.	errech.	beob.	errech.	beob.	errech.	Summe
1-1x1-1	15	11,2	15	15,0	0	0,0	0	0,0	15
1-1x2-1	15	18,6	13	11,5	10	11,5	0	0,0	23
1-1x2-2	6	3,8	0	0,0	6	6,0	0	0,0	6
2-1x2-1	9	6,7	7	3,25	5	6,5	1	3,25	13
2-1x2-2	2	3,2	0	0,0	0	1,5	3	1,5	3
2-2x2-2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0
	45		35		21		4		60

$$p\text{-Wert} = 0.56 > 0.40$$

Tab. 6: Die Ergebnisse der Tab. 5 werden in die Tab. 4 übernommen.

Geschlecht	PGM 1-1	PGM 2-1	PGM 2-2	Summe
männlich	75	45	11	131
weiblich	81	50	19	150
	156	95	30	281
Prozentsatz	58,5	32,3	9,2	100%

Tab. 7: Die PGM-Phänotypenverteilung im Verhältnis zu den Geschlechtern.

Km		Kd		
		PGM1-1	PGM2-1	PGM2-2
PGM1-1	beob.	59	14	0
	erw.	54,51	12,52	0
PGM2-1	beob.	19	20	11
	erw.	12,52	20,16	7,64
PGM2-2	beob.	0	9	4
	erw.	0	7,64	5,50
Summe	beob.	78	43	15

Tab. 8: Mutter-Kind Kombinationen, davon
116 kritische Mutter-Kind Kombinationen

L i t e r a t u r

1. ARNDT-HANSEN, A.: Frequenzen der Phosphoglucosaminomutase. Gemeinsame Tagung der Gesellschaft für forensische Blutgruppenkunde e.V. und der Arbeitsgemeinschaft gerichtlicher Blutgruppensachverständiger, 24. bis 26. April 1969, Travemünde.
2. BAJATZADEH, M., H. WALTER and J. PALSSON: Phosphoglucosaminomutase (EC 2.7.5.1) and adenylyl kinase typings in Koreans and Irish. Humangenetik 7, 353-355 (1969).
3. BERNSTEIN, F.: Zusammenfassende Betrachtung über erbliche Blutstrukturen des Menschen. Zschr. indukt. Abstamm.-Vererb. Lehre 36, 237 (1925).
4. BRADFORD HILL, A.: Principles of medical genetics. Edition 8 (Lancet, London) 1966.
5. BREWER, G.J., D.R. ROWBERG, and R.E. TASHIAN: The electrophoretic phenotypes of red cell phosphoglucosaminomutase, adenylyl kinase and acid phosphatase in the American negro. Acta genet. (Basel) 17, 97 (1967).
6. CLAUBERG, K.W.: Richtlinien für die Bewertung von Abstammungswahrscheinlichkeiten bei serologischen Vaterschaftsgutachten. Z. Hyg. 140, 446 (1954).
7. CORI, G.T., S.P. COLOWICK, and C.F. CORI: J. Biol. Chem., 123, 375 (1938).
8. DAVID M. DAWSON and A. MITCHELL: The isoenzymes of phosphoglucosaminomutase. Vol. 8, No. 2, February 1969.

9. ELBEL, H. und K. LELLIER: Beitrag zum "positiven" Vaterschaftsnachweis mit der bekannten Blutgruppensystemen. Dt.Z.Gerichtl.Med. 44, 196 (1955).
10. FUHRMANN, W.: Taschenbuch der allg. und klinischen Humangenetik. 1965 Wissenschaftliche Verlagsges., Stuttgart.
11. FIEDLER, H., und H. PETTENHOFER: Ein "neuer" Phänotyp im Isoenzymsystem der Phosphoglucomutase des Menschen (PGM₁₀). Blut 18, 33 (1968).
12. GATHOF, G.E.: Zur Beurteilung der Vaterschaftswahrscheinlichkeit auf Grund serologischer Untersuchungen von 207 Familien. Inaugural-Dissertation (1967)
13. GORDON, H. and RISER, G.M.: Age and genetical variability S.afr.med.J. 40, 1147 (1966).
14. HARRIS, H., D.A. HOPKINSON, and J. LUFFMAN: Enzym diversity in human population. Ann. N.Y. Acad. Sci. 151, 232 (1968).
15. HARRIS, H., D.A. HOPKINSON, J.E. LUFFMAN and S. PAPLEY: Electrophoretic variation in erythrocyte enzymes; in BEUTLER, Hereditary disorder of erythrocyte metabolism (Grune and Stratton, New York (1968).
16. HARTMANN, O., K. HADLAND, and BJERKELUND, C.J.: Blood group distribution in Norway. Dypwad, Oslo 1941.
17. HERBICH, J., und F., PESENDORFER: Anwendung des Enzymsystems der Erythrocyten-Phosphoglucomutase bei der Vaterschaftsbegutachtung. Wiener Klinische Wochenschrift Nr. 38, S. 661-667, 1969.

18. HOPKINSON, D.A.: The human phosphoglucomutase polymorphism evidence for a third "structural" locus. 3. Internat. Congr. Hum.Gen. Chicago 1966.
19. HOPKINSON, D.A., and H. HARRIS: Evidence for a second "structural" locus determining human phosphoglucomutase. Nature, London 208, S. 410-412 (1965).
20. HOPKINSON, D.A., and H. HARRIS: Rare phosphoglucomutase phenotypes. Ann.hum.Genet.30, S.167-181 (1966).
21. HOPKINSON, D.A., and H. HARRIS: A third phosphoglucomutase locus in man. Ann.hum.Genet. 31, S. 359 (1968).
22. HOPPE, K.H.: Zum Wert der Blutgruppenuntersuchung zum Vaterschaftsprozess. Blut 3, S. 195 (1957).
23. ISHIMOTO, G., and S. YADA: Frequency of red cell phosphoglucomutase phenotypes in the Japanese population. Human Heredity 19, S. 198-202 (1969).
24. KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1968).
25. KRÜGER, J. und Mitarbeiter Deutsche Zeitschrift für gerichtliche Medizin, Band 64, Seite 127 und folgende, 1968.
26. KRÜPE, M.: Die Blutgruppen des Menschen. Selbstverlag Martin Krüpe, Fulda (1969).
27. LAMM, L.U.: Red cell phosphoglucomutase and acid phosphatase types among Danish blood donors. Acta. genet. (Basel) 18, S. 386 (1968).

28. LIE-INFO, L.E.: Phosphoglucumutase polymorphism: an unusual type in Negroes. Nature (London) 210, S. 1184 (1966).
29. LIE-INFO, L.E., C.G. LOPEZ and POEY-OEY HOEY GICK: Erythrocyte and leucocyte phosphoglucumutase in Chinese. Amer.J.hum.genet.20, 101 (1968).
30. LEUTHARDT, F.: Lehrbuch der physiologischen Chemie. Walter de Gruyter & Co., Berlin (1961).
31. LUDWIG, W. und R.WARTMANN: Kritische Betrachtungen zum erbbiologischen Vaterschaftstest. Dtsch.Zschr.Ger.Med. 41, S. 198 (1952).
32. MONN, E.: Application of the phosphoglucumutase (PGM) system of human red cells in paternity cases. Vox.Sang. 15, S.211-221 (1969).
33. MONN, E.: A new red cell phosphoglucumutase phenotyp in man. Acta genet. (Basel) 18, S. 123 (1968).
34. MONN, E.: Genetics of the phosphoglucumutase (PGM) system of human red cells; family-, mother-child-and association studies. Human Heredity 19, S. 365 (1969).
35. MONN, E.: Relation between blood cell phosphoglucumutase isoenzymes and age of cell population. Scand. J. Haemat. 6, S. 133-138 (1969).
36. MONN, E.: Red cell phosphoglucumutase (PGM) types of Norwegian Lap.s. Human Heredity 19, S. 264 (1969).

37. MONN, E.: Human red cell phosphoglucomutase (PGM) types in Norway.
Human Heredity 19, 274, 1969
38. PROKOP, O.: Die menschlichen Blut- und Serumgruppen. Gustav Fischer Verlag, Jena (1966).
39. Richtlinien des Bundesgesundheitsamtes für die Erstattung von Blutgruppengutachten.
Bundesgesundheitsblatt 14, S. 215-219 (1964).
40. RACE, R.R., and R.SANGER: Blood groups in man.
Fifth edition, Blackwell scientific publications-Oxford and Edinburgh. (1968)
41. SPENCER, N., D.A.HOPKINSON, and H. HARRIS: Phosphoglucomutase polymorphism in man.
Nature (London) 204, S. 742 (1964).
42. SPIELMANN, W.: Blutgruppenserologie-Vaterschaftsnachweis durch Blutgruppen.
BYK-Fermotest-Kurier, Dezember 1968.
43. RENNINGER, W., und W. SPIELMANN: Beitrag zur Genetik der Erythrocyten-Phosphoglucomutase-Genfrequenzen und Familienuntersuchungen an hessischen Blutspendern.
Humangenetik 8, S. 64-66 (1969).
44. RAPPOPORT S.M. Medizinische Biochemie, 3.Auflage
VEB Verlag Volk u. Gesundheit Berlin 1964
45. G.G. WENDT, G.KIRCHBERG und M. RUBE: Problematischer Mutter-Kind-Ausschluss mit PGM₁.
Humangenetik 11, 171-174 (1971).
46. WILLE, B., E.SCHMIDT, and H. RITTER: Population genetics of red cell phosphoglucomutase. Gene frequencies in Southwestern Germany. Humangenetik 5, S. 271 (1968).
47. WILLE, B., E.SCHMIDT and H. RITTER: Zur formalen Genetik der Phosphoglucomutase (EC 2.7.5.1.); Untersuchung von 366 Familien.
Humangenetik 8, S. 67-68 (1969).

Reagenzienachweis.

Brückenpuffer	Biotest-Serum-Institut Frankfurt/Main
Gelpuffer	Biotest-Serum-Institut Frankfurt/Main
Stammlösung	Biotest-Serum-Institut Frankfurt/Main
Nicotinamid-adenin- dinucleotidphosphat Nr. 15 600 CNAF	Boehringer - Mannheim
Glucose-6-phosphat- dehydrogenase Nr. 15 303 EGAE	Boehringer - Mannheim
Glucose-1,6-diphosphat Nr. 15 082	Boehringer - Mannheim
Glucose-1-phosphat Nr. 15 323	Boehringer - Mannheim
3(4,5-dimethylthiazolyl- 2-) 2,5-diphenyl-tetrazolium- oxid Nr. 20 395	Serva-Entwicklungslabor Heidelberg
Phenazinmethansulfat Nr. 32 030	Serva-Entwicklungslabor Heidelberg

Herrn Privatdozenten Dr. med. Manfred Kienholz
danke ich für die Überlassung des Themas und
die wertvollen Anregungen bei der Bearbeitung.

Frau Dr. med. G. E. Gathof danke ich für die
freundliche Unterstützung.

Lebenslauf.

Am 4. Mai 1941 wurde ich als Sohn des Dipl.-Kaufmanns R. K. Luding und dessen Ehefrau Ingeborg Luding, geb. Niepelt-Trautwein in Oberschreiberhau/Schlesien geboren.

Nach unserer Vertreibung durch die Russen besuchte ich die Volksschule in Gießen/Lahn. Hier trat ich 1952 in die Herder-Schule ein und legte 1961 mein Abitur ab.

Im Sommersemester 1961 nahm ich an der Justus-Liebig-Universität Gießen das Medizinstudium auf und legte die naturwissenschaftliche als auch die wissenschaftliche Prüfung in Gießen ab.

Am 25. Januar 1968 absolvierte ich mit Erfolg mein Staatsexamen an der Medizinischen Fakultät der Justus-Liebig-Universität, Gießen.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit im Kreiskrankenhaus Alzenau/Ufr. und mehreren Landpraxen, erhielt ich am 2. Januar 1970 meine Approbation.

Seit Juli 1968 bin ich mit der apl. Lehrerin Mechthild Luding, geb. Jeckel, verheiratet.

